

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/32869 (43) Date de publication internationale: 12 septembre 1997 (12.09.97)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00386 (22) Date de dépôt international: 5 mars 1997 (05.03.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/02804 6 mars 1996 (06.03.96) FR (71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHÔNE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (73) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERCON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).	(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
	Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

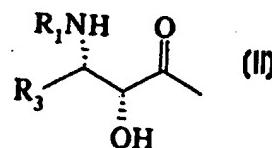
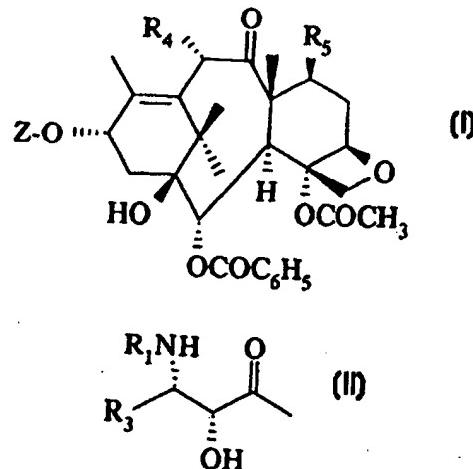
(54) Titre: TAXOIDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same, are disclosed. In general formula (I), Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R₁ is an optionally substituted benzoyl radical or a radical R₂-O-CO-, where R₂ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclic radical; R₃ is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic heterocyclic radical; R₄ is a hydroxy radical or an alkoxy, alkenyloxy, optionally substituted alkynyoxy, alkanoyloxy, alkenoyloxy, alkynyoxy, alkoxyacetyl or alkyloxycarbonyloxy radical, or a cycloalkoxy, cycloalkenyoxy, arylcarbonyloxy or heterocyclcarbonyloxy radical; and R₅ is an optionally substituted alkoxy radical or a cycloalkyloxy or cycloalkenyoxy radical. The novel compounds of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.

(57) Abrégé

Nouveaux taxoides de formule générale (I) leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclique, R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique, R₄ représente un radical hydroxy ou un radical acoxy, alcényoxy, alcynyoxy, éventuellement substitué, alcanoxyloxy, alcenoxyloxy, alcynoxyloxy, alcoxyacétyle, alcoyoxycarbonyloxy, ou un radical cycloalcoyoxy ou cycloalcyloxy ou arylcarbonyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy, et R₅ représente un radical alcoxy éventuellement substitué ou un radical (II) présentant des propriétés antitumorales et anticancéreuses remarquables.



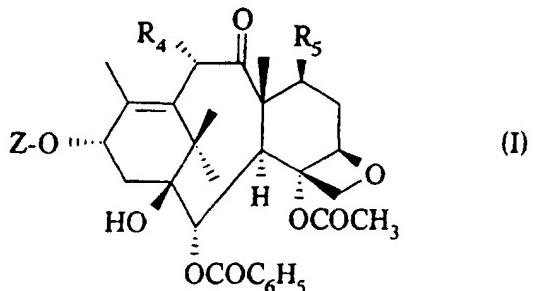
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

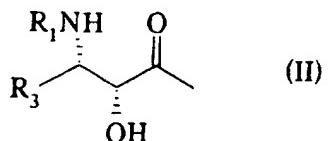
TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 dans laquelle

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou
10 plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy
contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un
radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :
- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8
15 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle
contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone,
bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement
substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les
radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont
20 chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,
pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4
atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4

atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- 5 - un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- 10 - ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylaminio, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

- R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyoxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoxy dont la partie alcanoyle contient 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcenoxy dont la partie alcenoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical carbamoyloxy, N-alcoylcarbamoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, N,N-dialcoylcarbamoyloxy dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, benzyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,
- R₅ représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4

atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iodé) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxylalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoyloxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluoro-méthyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R₃ sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iodé) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10

atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont 5 la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence le radical R₄ représente un radical hydroxy ou un radical 10 alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, carboxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, cyano, carbamoyle, N-méthyl-carbamoyle, N-éthylcarbamoyle, N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle, N-pyrrolidinocarbonyle ou N-pipéridinocarbonyle et R₅ 15 représente un radical alcoxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

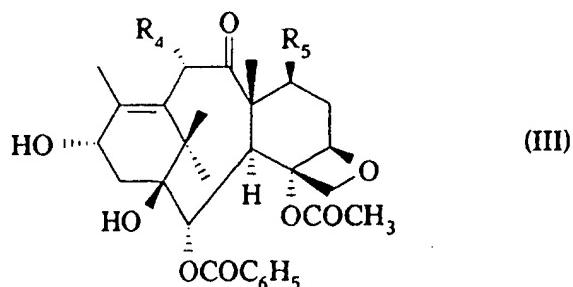
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle 20 contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert- 25 butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyde-2, -4 ou -5 et R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcanoyloxy contenant 2 à 6 atomes de carbone et R₅ représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

30 Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de

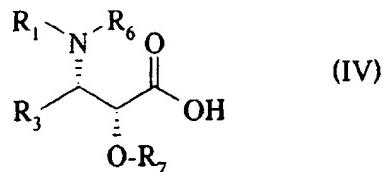
formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R₄ représente un radical hydroxy 5 ou un radical méthoxy, éthoxy ou propoxy et R₅ représente un radical méthoxy.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) 10 dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estéification d'un produit de formule générale :

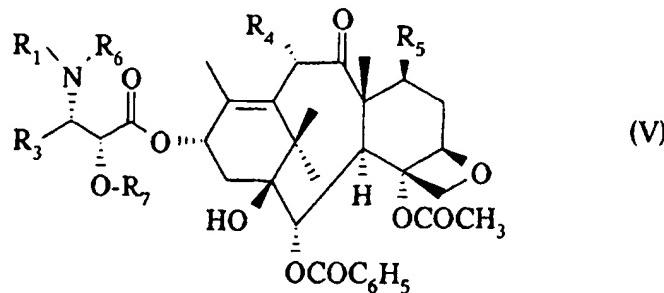


dans laquelle R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :



15

dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, ou bien R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène.

- 5 Pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R₄ représente un radical hydroxy, il est avantageux de protéger la fonction hydroxy en -10 du produit de formule générale (III) préalablement à l'estérification sous forme, par exemple, d'un radical alcoxyacétoxy puis à remplacer le groupement protecteur en -10 par un radical hydroxy au moyen par exemple d'hydrate d'hydrazine et les 10 groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (IV) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, 15 hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, 20 hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé *in situ*, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, 25 esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

De préférence, R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.

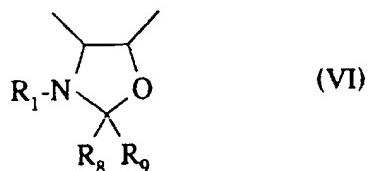
Lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène, R₇ représente de préférence 5 un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydro-pyrannyle.

Lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en 10 position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le remplacement des groupements protecteurs par 15 des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthane-sulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques 20 halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C, ou au moyen d'une source d'ions fluorures tel qu'un complexe acide fluorhydrique-triéthylamine ou par hydrogénéation catalytique.

2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :

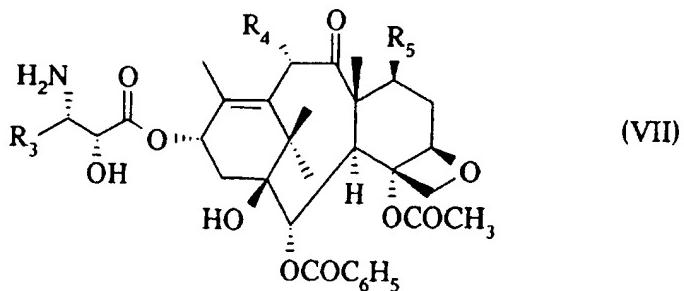


25

dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de

carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène peut être effectué, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyle, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R₃, R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thenoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

25

R₂-O-CO-X (VIII)

dans laquelle R₂ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R₂ ou -O-CO-O-R₂, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II).

De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide 5 formique à une température voisine de 20°C pour fournir le produit de formule générale (VII).

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale 10 (VIII) est effectuée dans un solvant organique inert choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 15 50°C, de préférence voisine de 20°C.

b) lorsque R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂O-CO- dans lequel R₂ est défini comme précédemment, R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 20 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R₉ représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité 25 stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C.

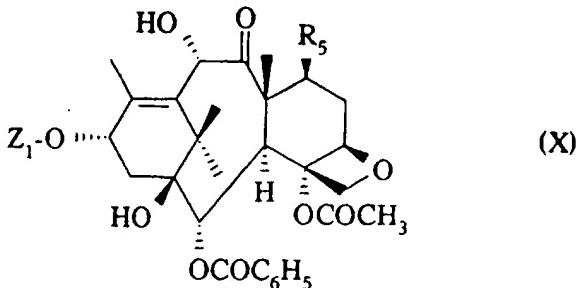
Selon l'invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle R₄ et R₅ 30 sont définis comme précédemment, R₄ ne pouvant pas représenter un radical hydroxy

et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale :

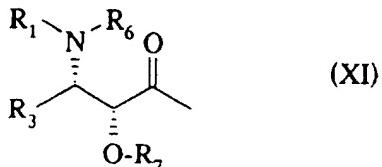


dans laquelle R'_4 est tel que R'_4-O est identique à R_4 défini comme précédemment et

- 5 X_1 représente un atome d'halogène, sur un produit de formule générale :



dans laquelle R_5 est défini comme précédemment et Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou un radical de formule générale :



10

dans laquelle R_1, R_3, R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, suivie éventuellement du remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

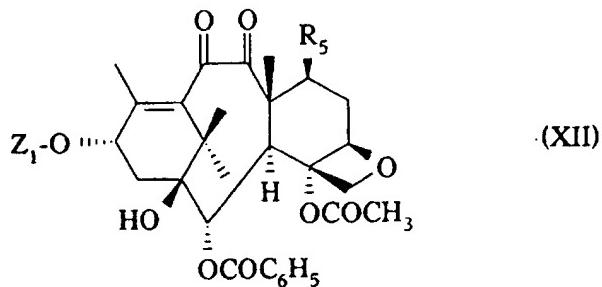
Généralement, l'action du produit de formule générale (IX) sur un produit de formule générale (X) est effectuée, après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin tel que l'amidure de lithium ou d'un alcoyure de métal alcalin tel que le butyllithium, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofuran à une température comprise entre 0 et 20 50°C.

Lorsque Z_1 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, celui-ci est de préférence un radical silylé, tel qu'un radical trialcoylsilyle, dont le remplacement par un atome d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide tel que l'acide

fluorhydrique ou l'acide trifluoroacétique en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement associée à un solvant organique inert tel qu'un nitrile comme l'acetonitrile ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 80°C.

Lorsqu' Z_1 représente un radical de formule générale (XI), le remplacement des groupements protecteurs R_6 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour le remplacement des groupements protecteurs du produit de formule générale (V).

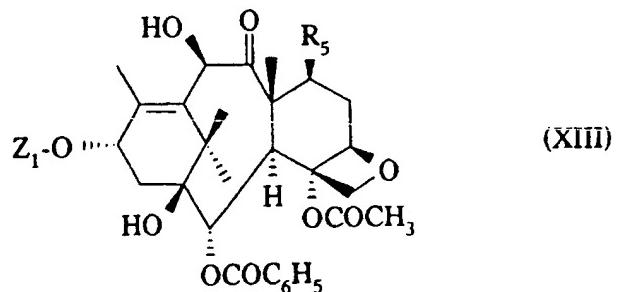
Le produit de formule générale (X) peut être obtenu par réduction d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_5 et Z_1 sont définis comme précédemment.

Généralement, l'agent de réduction est choisi parmi les aluminohydrides ou les hydroborures tels que les hydroborures de métal alcalin ou alcalino-terreux, comme l'hydroborure de sodium, en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthanol, la réduction étant mise en oeuvre à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

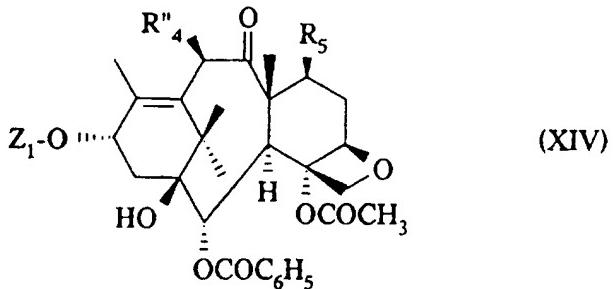
Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un agent d'oxydation sur un produit de formule générale :



dans laquelle R₅ et Z₁ sont définis comme précédemment.

Généralement, l'agent d'oxydation est choisi parmi les agents qui permettent d'oxyder la fonction alcool secondaire sans toucher au reste de la molécule comme par exemple l'oxygène, le perruthénate d'ammonium, le bioxyde de manganèse, l'acétate de cuivre ou le chlorochromate de pyridinium en opérant dans un solvant organique tel que les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés comme le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

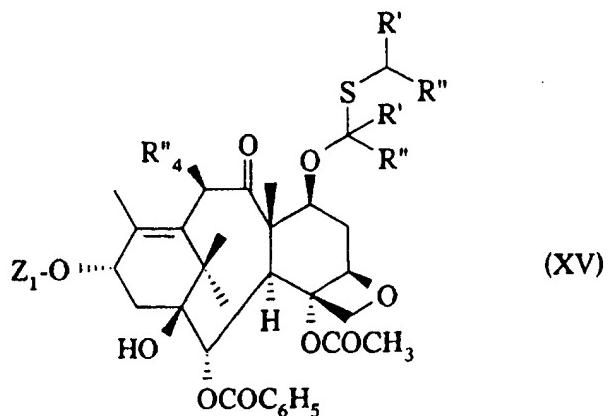
Le produit de formule générale (XIII) peut être obtenu par action de l'hydrazine, de préférence sous forme d'hydrate, sur un produit de formule générale :



dans laquelle Z₁ et R₅ sont définis comme précédemment et R''₄ représente un radical alcoxyacétoxy ou alcoylthioacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

Généralement, la réaction est effectuée en opérant dans un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone comme l'éthanol à une température comprise entre 0 et 50°C.

Le produit de formule générale (XIV) peut être obtenu par action de nickel de Raney activé en présence d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone sur un produit de formule générale :



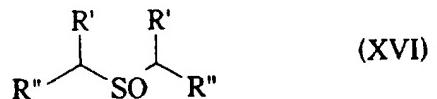
dans laquelle Z_1 et R''_4 sont définis comme précédemment, R' et R'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, alcynyle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou cycloalcényle contenant 3 à 6 atomes de carbone, ou bien R' et R'' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou un radical cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone.

5

Généralement, l'action du nickel de Raney activé en présence de l'alcool aliphatique est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

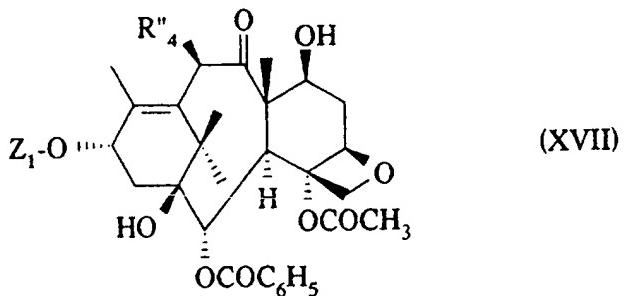
10

Le produit de formule générale (XV) peut être obtenu par action d'un dialcoylsulfoxyde de formule générale :



dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment, sur un produit de formule générale :

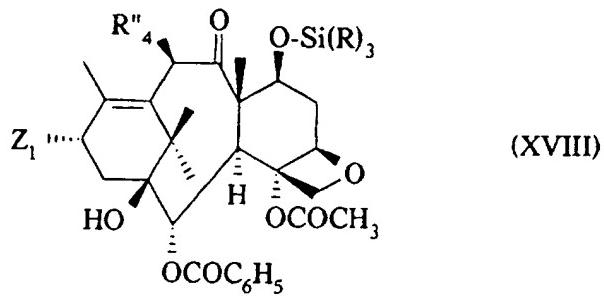
15



dans laquelle Z_1 et R''_4 sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction du sulfoxyde de formule générale (XVI), de préférence le diméthylsulfoxyde, sur le produit de formule générale (XVII) s'effectue en présence d'un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou d'un dérivé de l'acide acétique tel qu'un acide halogénoacétique à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 25°C.

Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu par action, par exemple d'un complexe triéthylamine-acide fluorhydrique sur un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle Z_1 et R''_4 sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction est effectuée en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné à un température comprise entre -25 et 25°C.

- 15 Le produit de formule générale (XVIII) peut être obtenu dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en œuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

- 20 Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymerisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll.,

- 25 C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de

formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le
5 mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une
10 expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la
15 doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

EXEMPLE 1

35 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-
1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-
20 1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α, sont dissous dans 0,74 cm³ d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1% d'eau. La solution ainsi obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 1 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de 3 cm³ de dichlorométhane. On agite pendant 5 minutes à une température voisine de 20°C et
25 sépare par décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextrait par 2 fois 3 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 34 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant :
30 dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. Après localisation aux rayons U.V. de

la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 2 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 22 mg de tert-butoxycarbonylamo-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S)

5 d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,13 (s, 3H : -CH₃ en 16 ou en 17) ; 1,27 (s, 3H : 10 -CH₃ en 16 ou en 17) ; 1,38 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 1,72 (s, 3H : -CH₃) ; 1,76 (s, 1H : OH en 1) ; 1,82 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : -CH₂- en 6) ; 2,08 (s, 3H : -CH₃) ; 2,28 et 2,35 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : -CH₂- en 14) ; 2,40 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,71 (d, J = 2, 1H : -OH en 10) ; 3,30 (s, 3H : -OCH₃) ; 3,42 (s large, 1H : -OH en 2') ; 4,20 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH₂- en 20) ; 4,27 (d, J = 7,5, 1H : -H en 3) ; 15 4,31 (mt, 1H : -H en 7) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 5,02 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,21 (mt, 1H : -H en 10) ; 5,32 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,48 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,18 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ en 3') ; 7,52 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H en 3 et H en 5)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC₆H₅ (-H en 4)] ; 8,13 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H en 2 et H en 6)].

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

- 25 A une solution de 45 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β dioxy-9,10 taxène-11 yle-13α dans 2 cm³ d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 9 mg de tétrahydruroborate de sodium et maintient 30 le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure à une température voisine de

20°C puis additionne 1 cm³ d'eau distillée et agite pendant 5 minutes à 20°C. On ajoute 3 cm³ de dichlorométhane et sépare par décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 3 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et 5 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1 mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre 10 fritté par 10 fois 2 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 22,5 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxo-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

15 Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxo-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 100 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxo-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 5 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute 20 successivement, à une température voisine de 20°C, 500 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre et 43 mg de chlorochromate de pyridinium. La suspension obtenue est agitée pendant 21 heures à une température voisine de 20°C puis filtrée sur verre fritté 25 garni de célite. Le verre fritté est lavé par 3 fois 5 cm³ de dichlorométhane. Les filtrats sont réunis et additionnés de charbon animal en poudre puis filtrés sur verre fritté et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. Après localisation aux rayons U.V. de la zone 30

correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 47 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue beige clair.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 150 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 4 cm³ d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, 15 on ajoute, goutte à goutte et à une température voisine de 20°C, 0,263 cm³ d'hydrazine mono hydratée. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis versé dans un mélange de 100 cm³ d'acétate d'éthyle et de 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séparée par décantation et on réextract la phase aqueuse par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les 20 phases organiques sont réunies lavées par 4 fois 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 180 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaques [(gel de 1mm d'épaisseur, plaques de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)] par fractions de 90 mg 25 (2 plaques). Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 113 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-

4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,10 β méthoxy-7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-7 β méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,041 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxyacétoxy-10 β méthylthiométhoxy-7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 100 cm³ d'éthanol anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 100 cm³ d'une suspension éthanolique de nickel activé selon Raney (obtenue à partir de 80 cm³ de la suspension aqueuse commerciale à environ 50 %, par lavage successifs jusqu'à un pH voisin de 7 par 15 fois 100 cm³ d'eau distillée et par 4 fois 150 cm³ d'éthanol. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 7 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté. Le verre fritté est lavé par 3 fois 100 cm³ d'éthanol, les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 821 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes)] en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 228 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxy-7 β méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxyacétoxy-10 β méthylthiométhoxy-7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 165 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,35 cm³ d'acide acétique et 11,5 cm³ d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 jours à une température voisine de 20°C puis versé dans 500 cm³ de dichlorométhane. On additionne ensuite sous bonne agitation 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium jusqu'à un pH voisin de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextract la phase aqueuse par 2 fois 250 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 9,5 g d'une huile jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 250 g de silice (0,063-0,4 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,01 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β méthoxyacétoxy-10 β méthylthiométhoxy-7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1 β ,7 β méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 20 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 α benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 triéthylsilyloxy-7 β hydroxy-1 β méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 200 cm³ de dichlorométhane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute, goutte à goutte, à une température voisine de 0°C, 220 cm³ du

complexe triéthylamine-acide fluorhydrique (1-3 en moles). Le milieu réactionnel est ensuite réchauffé jusqu'à une température voisine de 20°C, maintenu pendant 3 heures à cette température et versé dans 4 litres d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le pH du milieu réactionnel est ainsi amené aux 5 environs de 7. Après 10 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 10 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,7β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 triéthylsilyloxy-15 7β hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 95/11241.

EXEMPLE 2

Une solution de 40 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 0,84 cm³ 20 d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique à 1 % d'eau est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 1 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de 2 cm³ de dichlorométhane. On agite pendant 5 minutes à une température voisine de 20°C et sépare par 25 décantation la phase organique. La phase aqueuse est réextrait par 2 fois 2 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 38 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel 30 de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. Après localisation aux rayons

U.V. de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 2 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 14 mg de tert-butoxycarbonylamo-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-5 (2R,3S) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,13 (s, 3H : -CH₃ en 16 ou 1en 7) ; 1,27 (s, 3H : -CH₃ en 16 ou en 17) ; 1,39 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 1,72 (s, 3H : -CH₃) ; 1,76 (s, 1H : -OH en 1) ; 1,78 et 2,78 (2 mts, 1H chacun : -CH₂- en 6) ; 2,03 (s, 3H : -CH₃) ; 2,27 et 2,37 (2 dd, J = 16 et 9, 1H chacun : -CH₂- en 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH₃) ; 3,28 (s, 3H : -OCH₃) ; 3,42 (s large, 1H : -OH en 2') ; 3,47 (s, 3H : -OCH₃) ; de 4,15 à 4,25 (mt, 2H : -H en 3 et -H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : -CH₂- en 10) ; 4,52 (s large, 1H : -H en 10) ; 4,64 (mt, 1H : -H en 2') ; 5,01 (d large, J = 10, 1H : -H en 5) ; 5,30 (d large, J = 10, 1H : -H en 3') ; 5,45 (d, J = 10, 1H : -CONH-) ; 5,65 (d, J = 7,5, 1H : -H en 2) ; 6,15 (t large, J = 9, 1H : -H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : -C₆H₅ en 3') ; 7,51 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅(-H en 3 et H en 5)] ; 7,62 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC₆H₅(-H en 4)] ; 8,12 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅(-H en 2 et H en 6)].

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante

A une solution de 37 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α dans 0,5 cm³ de diméthylformamide anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 0°C, 0,5 cm³ d'iodure de méthyle et 3,6 mg d'une dispersion à 50% en poids d'hydrure de sodium dans l'huile minérale. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 30 minutes à une

température voisine de 0°C puis on ajoute 10 cm³ d'acétate d'éthyle et 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après 5 minutes d'agitation, la phase organique est séparée par décantation et on réextract la phase aqueuse par 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 5 10 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(gel de 1mm d'épaisseur, 1 plaque de 20 x 20 cm, éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. Après localisation aux rayons U.V. de la zone correspondant au produit 10 cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 2 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 26 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4α benzoxyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β diméthoxy-7β,10α oxo-9 taxène-11 yle-15 13α sous forme d'une meringue blanche.

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou 20 organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers 25 de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les 30 myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes

granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions 5 pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement 10 préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou 15 plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émusifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants. Cependant, 20 les compositions peuvent aussi se présenter sous forme de comprimés, de pilules, de poudres ou de granulés administrables par voie orale.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

25 Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une 30 solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où

le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon 5 l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de 10 produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplasiques , des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de 15 manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates 20 d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca 25 comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées telles que 30 l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les suppresseurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les

hormones et les antagonistes comme les adrénocorticostéroïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogesterone, l'acétate de méthoxyprogesterone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynodiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les 5 androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont 10 celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de 15 faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux 20 administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intraperitoneale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises 25 entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influer sur l'efficacité du traitement.

30 L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

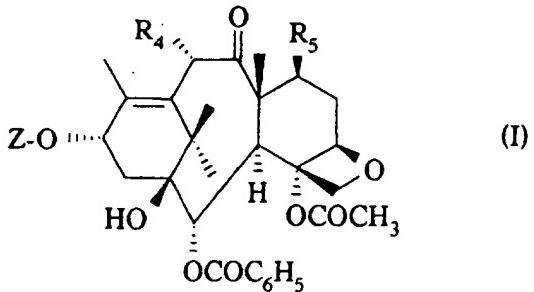
EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de serum physiologique.

- 5 La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

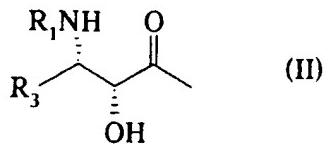
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

- 5 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :
- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyle

contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles,

R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynyoxy contenant 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcanoxyloxy dont la partie alcanoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcenoxyloxy dont la partie alcenoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcynoxyloxy dont la partie alcynoyle contient 3 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoxyacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoylthioacétyle dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, alcoyloxycarbonyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₄ représente un radical benzoxyloxy ou hétérocyclcarbonyloxy dans lequel la partie hétérocyclique représente un hétérocycle aromatique 5 ou 6 chaînons contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

R₅ représente un radical alcoxy contenant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, alcynyoxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone,

cycloalcényloxy contenant 3 à 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

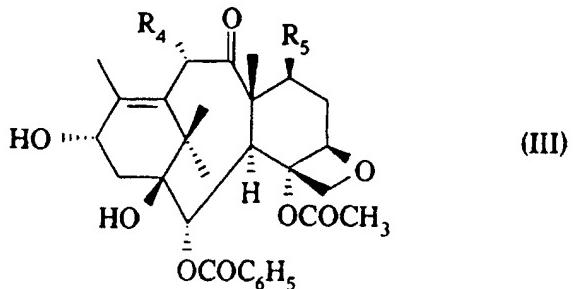
5 cyano, carbamoyle, N-alcoylcarbamoyle ou N,N-dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou forme avec l'atome d'azote auquel elle est liée un radical hétérocyclique saturé contenant 5 ou 6 chaînons et éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de

10 carbone ou un radical phényle ou un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

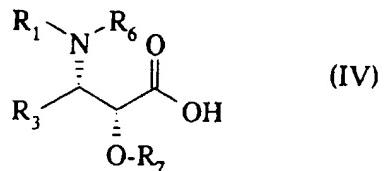
2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone et R₅ représente un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical tert-butyle et R₃ représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5, R₄ représente un radical hydroxy ou un radical méthoxy et R₅ représente un radical méthoxy.

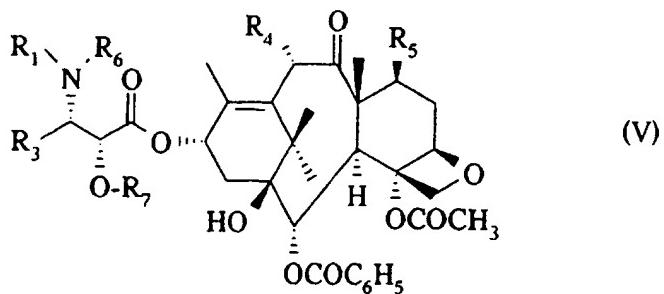
4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R₄ et R₅ sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R₄ pouvant en outre représenter un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux alcooxyacétyle, au moyen d'un acide de formule générale :



- 10 dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, ou bien R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



- 15 dans laquelle R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont définis comme précédemment, puis remplace les groupements protecteurs représentés par R₇ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène et éventuellement le radical R₄ par un radical hydroxy.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

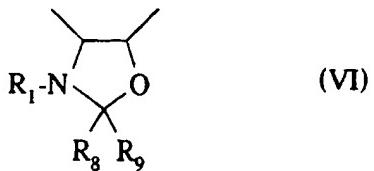
5 6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale (IV) sous forme d'anhydride symétrique en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est
10 effectuée en utilisant l'acide de formule générale (IV) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 80°C.

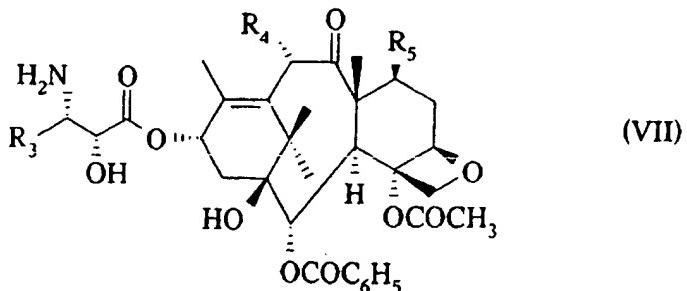
8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on remplace les
15 groupements protecteurs R₆ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène au moyen d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en
20 mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

2) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons de
25 formule générale :



- dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, on remplace le groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène en opérant, selon les significations de R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :
- 5 a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyle, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule 10 générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :
- 15 b) lorsque R₁ représente un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, on traite l'ester de formule 20 générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool pour obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle R₃, R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, que l'on acyle au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thénoyle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

5



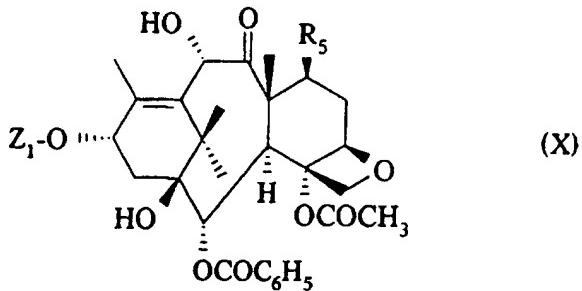
dans laquelle R₂ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R₂ ou -O-CO-O-R₂, pour obtenir un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II),

- 10 b) lorsque R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoyle ou furoyle ou un radical R₂O-CO- dans lequel R₂ est défini comme précédemment, R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R₉ représente un atome d'hydrogène, on remplace le groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral ou organique utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C.

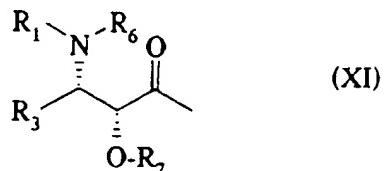
9 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule générale :



- 25 dans laquelle R'₄ est tel que R'₄-O est identique à R₄ défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X₁ représente un atome d'halogène sur un produit de formule générale :



dans laquelle R₅ est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et Z₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou un radical de formule générale :



5

dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, ou bien R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chainons, puis remplace éventuellement les groupements protecteurs

10 représentés ou portés par Z₁ dans les conditions décrites dans la revendication 8.

10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule générale (IX) sur le produit de formule générale (X), après métallation de la fonction hydroxy en position 10 au moyen d'un hydrure de métal alcalin, d'un amidure de métal alcalin ou d'un alcoylique de métal alcalin en opérant 15 dans un solvant organique choisi parmi le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 50°C.

11 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4α benzyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10α méthoxy-7β oxo-9 taxène-11 yle-13α

12 - Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 α benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β diméthoxy-7 β ,10 α oxo-9 taxène-11 yle-13 α .

13 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au
5 moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

14 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au
10 moins un produit la revendication 11 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

15 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 12 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables et éventuellement un ou plusieurs composés compatibles et pharmacologiquement actifs.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 555 485 A (NIPPON STEEL CORPORATION) 18 August 1993 see the whole document ---	1-15
Y	WO 96 03394 A (INDENA S.P.A.) 8 February 1996 see the whole document ---	1-15
Y	EP 0 590 267 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 April 1994 see the whole document ---	1-15
Y	WO 95 11241 A (RHÔNE-POULENC RORER S.A.) 27 April 1995 cited in the application see the whole document ---	1-15
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 1997	18.06.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Frelon, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 694 539 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 31 January 1996 see the whole document ---	1-15
Y	WO 94 21250 A (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 29 September 1994 see the whole document ---	1-15
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 23, 6 December 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 240982r, XP002018843 see abstract & NATURE, vol. 364, no. 6436, 1993, LONDON GB, pages 464-466, K.C. NICOLAOU ET AL.: ---	1-15
Y	EP 0 428 376 A (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 22 May 1991 see claim 7 -----	1-15

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 555485 A	18-08-93	CA 2092705 A,C		18-01-93
		WO 9302067 A		04-02-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9603394 A	08-02-96	IT RM950413 A		19-12-96
		AU 3164195 A		22-02-96
		CA 2195844 A		08-02-96
		EP 0773938 A		21-05-97
		NO 970296 A		12-03-97
-----	-----	-----	-----	-----
EP 590267 A	06-04-94	US 5272171 A		21-12-93
		AU 658318 B		06-04-95
		AU 4428193 A		14-04-94
		CA 2100808 A		02-04-94
		CN 1085553 A		20-04-94
		FI 933399 A		02-04-94
		HU 65326 A		02-05-94
		JP 6157489 A		03-06-94
		NO 932695 A		05-04-94
		NZ 248295 A		27-09-94
		PL 299887 A		18-04-94
		US 5478854 A		26-12-95
		ZA 9305542 A		31-01-94
		AT 151762 T		15-05-97
		AU 651027 B		07-07-94
		AU 3215693 A		19-08-93
		CA 2088931 A		14-08-93
		DE 69309753 D		22-05-97
		EP 0558959 A		08-09-93
		JP 6001782 A		11-01-94
		NZ 245819 A		25-11-94
		AT 136460 T		15-04-96
		AU 656475 B		02-02-95
		AU 4155693 A		06-01-94
		AU 6014694 A		19-07-94
		CA 2119261 A		24-06-94
		CN 1094725 A		09-11-94
		CZ 9401465 A		14-06-95
		DE 69302137 D		15-05-96
		DE 69302137 T		14-11-96
		EP 0577082 A		05-01-94

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 590267 A		EP 0577083 A EP 0626953 A ES 2087616 T FI 943852 A HK 155896 A HU 64529 A JP 6179666 A JP 7504444 T NO 932371 A NO 943021 A NZ 248017 A PL 299513 A WO 9414787 A ZA 9309672 A AU 660570 B AU 5260993 A CA 2099232 A	05-01-94 07-12-94 16-07-96 22-08-94 23-08-96 28-01-94 28-06-94 18-05-95 03-01-94 16-08-94 22-12-94 07-03-94 07-07-94 23-06-95 29-06-95 07-07-94 02-01-94
WO 9511241 A	27-04-95	FR 2711369 A AU 7996994 A ZA 9408137 A	28-04-95 08-05-95 19-06-95
EP 694539 A	31-01-96	AU 2721595 A CA 2152771 A JP 8239373 A	08-02-96 29-01-96 17-09-96
WO 9421250 A	29-09-94	AU 6132794 A AU 6229594 A AU 6233794 A AU 6234094 A AU 6252594 A AU 6367994 A AU 6413894 A AU 6490594 A AU 6522994 A CA 2153805 A CA 2155013 A CA 2155014 A CA 2155018 A CA 2156908 A	15-08-94 15-08-94 15-08-94 15-08-94 26-09-94 11-10-94 11-10-94 11-10-94 11-10-94 21-07-94 04-08-94 04-08-94 04-08-94 15-09-94

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9421250 A		CA 2158275 A CA 2158454 A CA 2158862 A CA 2158863 A EP 0681573 A EP 0679082 A EP 0681574 A EP 0681575 A EP 0688212 A EP 0689436 A EP 0690867 A EP 0690711 A EP 0690712 A JP 8505627 T JP 8506324 T JP 8506326 T JP 8507309 T JP 8508469 T JP 8508470 T JP 8508471 T JP 8508255 T WO 9415599 A WO 9417050 A WO 9417051 A WO 9417052 A WO 9420088 A WO 9421251 A WO 9421252 A	29-09-94 29-09-94 29-09-94 29-09-94 15-11-95 02-11-95 15-11-95 15-11-95 27-12-95 03-01-96 10-01-96 10-01-96 10-01-96 18-06-96 09-07-96 09-07-96 06-08-96 10-09-96 10-09-96 03-09-96 21-07-94 04-08-94 04-08-94 04-08-94 15-09-94 29-09-94 29-09-94
EP 428376 A	22-05-91	US 5015744 A US 5136060 A AT 132860 T AU 633375 B AU 6590490 A BG 60478 B CA 2029787 A CN 1053427 A DE 69024757 D DE 69024757 T EG 19641 A	14-05-91 04-08-92 15-01-96 28-01-93 23-05-91 31-05-95 15-05-91 31-07-91 22-02-96 15-05-96 30-08-95

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 428376 A		ES 2083438 T	16-04-96
		HU 209299 B	28-04-94
		IL 96304 A	29-06-95
		JP 2507830 B	19-06-96
		JP 3232869 A	16-10-91
		NO 177902 B	04-09-95
		OA 9327 A	15-09-92
		PL 167898 B	30-12-95
		RU 2033994 C	30-04-95
		US 5532363 A	02-07-96
		US 5384399 A	24-01-95
		PL 168497 B	29-02-96
		PL 169285 B	28-06-96

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 555 485 A (NIPPON STEEL CORPORATION) 18 Août 1993 voir le document en entier ---	1-15
Y	WO 96 03394 A (INDENA S.P.A.) 8 Février 1996 voir le document en entier ---	1-15
Y	EP 0 590 267 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 6 Avril 1994 voir le document en entier ---	1-15
Y	WO 95 11241 A (RHÔNE-POULENC RORER S.A.) 27 Avril 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-15
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
4 Juin 1997	18.06.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 694 539 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 31 Janvier 1996 voir le document en entier ---	1-15
Y	WO 94 21250 A (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 29 Septembre 1994 voir le document en entier ---	1-15
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 23, 6 Décembre 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 240982r, XP002018843 voir abrégé & NATURE, vol. 364, no. 6436, 1993, LONDON GB, pages 464-466, K.C. NICOLAOU ET AL.: ---	1-15
Y	EP 0 428 376 A (FLORIDA STATE UNIVERSITY) 22 Mai 1991 voir revendication 7 -----	1-15

1

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 555485 A	18-08-93	CA 2092705 A,C WO 9302067 A	18-01-93 04-02-93
WO 9603394 A	08-02-96	IT RM950413 A AU 3164195 A CA 2195844 A EP 0773938 A NO 970296 A	19-12-96 22-02-96 08-02-96 21-05-97 12-03-97
EP 590267 A	06-04-94	US 5272171 A AU 658318 B AU 4428193 A CA 2100808 A CN 1085553 A FI 933399 A HU 65326 A JP 6157489 A NO 932695 A NZ 248295 A PL 299887 A US 5478854 A ZA 9305542 A AT 151762 T AU 651027 B AU 3215693 A CA 2088931 A DE 69309753 D EP 0558959 A JP 6001782 A NZ 245819 A AT 136460 T AU 656475 B AU 4155693 A AU 6014694 A CA 2119261 A CN 1094725 A CZ 9401465 A DE 69302137 D DE 69302137 T EP 0577082 A	21-12-93 06-04-95 14-04-94 02-04-94 20-04-94 02-04-94 02-05-94 03-06-94 05-04-94 27-09-94 18-04-94 26-12-95 31-01-94 15-05-97 07-07-94 19-08-93 14-08-93 22-05-97 08-09-93 11-01-94 25-11-94 15-04-96 02-02-95 06-01-94 19-07-94 24-06-94 09-11-94 14-06-95 15-05-96 14-11-96 05-01-94

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 590267 A		EP 0577083 A EP 0626953 A ES 2087616 T FI 943852 A HK 155896 A HU 64529 A JP 6179666 A JP 7504444 T NO 932371 A NO 943021 A NZ 248017 A PL 299513 A WO 9414787 A ZA 9309672 A AU 660570 B AU 5260993 A CA 2099232 A	05-01-94 07-12-94 16-07-96 22-08-94 23-08-96 28-01-94 28-06-94 18-05-95 03-01-94 16-08-94 22-12-94 07-03-94 07-07-94 23-06-95 29-06-95 07-07-94 02-01-94
WO 9511241 A	27-04-95	FR 2711369 A AU 7996994 A ZA 9408137 A	28-04-95 08-05-95 19-06-95
EP 694539 A	31-01-96	AU 2721595 A CA 2152771 A JP 8239373 A	08-02-96 29-01-96 17-09-96
WO 9421250 A	29-09-94	AU 6132794 A AU 6229594 A AU 6233794 A AU 6234094 A AU 6252594 A AU 6367994 A AU 6413894 A AU 6490594 A AU 6522994 A CA 2153805 A CA 2155013 A CA 2155014 A CA 2155018 A CA 2156908 A	15-08-94 15-08-94 15-08-94 15-08-94 26-09-94 11-10-94 11-10-94 11-10-94 11-10-94 21-07-94 04-08-94 04-08-94 04-08-94 15-09-94

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9421250 A		CA 2158275 A CA 2158454 A CA 2158862 A CA 2158863 A EP 0681573 A EP 0679082 A EP 0681574 A EP 0681575 A EP 0688212 A EP 0689436 A EP 0690867 A EP 0690711 A EP 0690712 A JP 8505627 T JP 8506324 T JP 8506326 T JP 8507309 T JP 8508469 T JP 8508470 T JP 8508471 T JP 8508255 T WO 9415599 A WO 9417050 A WO 9417051 A WO 9417052 A WO 9420088 A WO 9421251 A WO 9421252 A	29-09-94 29-09-94 29-09-94 29-09-94 15-11-95 02-11-95 15-11-95 15-11-95 27-12-95 03-01-96 10-01-96 10-01-96 10-01-96 18-06-96 09-07-96 09-07-96 06-08-96 10-09-96 10-09-96 10-09-96 03-09-96 21-07-94 04-08-94 04-08-94 04-08-94 15-09-94 29-09-94 29-09-94
EP 428376 A	22-05-91	US 5015744 A US 5136060 A AT 132860 T AU 633375 B AU 6590490 A BG 60478 B CA 2029787 A CN 1053427 A DE 69024757 D DE 69024757 T EG 19641 A	14-05-91 04-08-92 15-01-96 28-01-93 23-05-91 31-05-95 15-05-91 31-07-91 22-02-96 15-05-96 30-08-95

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 428376 A		ES 2083438 T HU 209299 B IL 96304 A JP 2507830 B JP 3232869 A NO 177902 B OA 9327 A PL 167898 B RU 2033994 C US 5532363 A US 5384399 A PL 168497 B PL 169285 B	16-04-96 28-04-94 29-06-95 19-06-96 16-10-91 04-09-95 15-09-92 30-12-95 30-04-95 02-07-96 24-01-95 29-02-96 28-06-96